



## TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO DE MASTITIS SUBCLINICA Y CLINICA (AGUDA Y CRONICA)

Goran Astrom \*  
Lars-Erik Appelgren \*

### RESUMEN

El autor da respuestas a interrogantes frente a la mastitis. Qué vacas tratar, con qué objetivo, exploración clínica, examen bacteriológico, quimioterápico de elección y dosis, duración del tratamiento y resultados.

### INTRODUCCION

Suecia cuenta con un total de 650.000 vacas lecheras. Alrededor de 115.000 casos de mastitis se tratan anualmente. Durante el período julio 1981 - junio 1982 se tomaron muestras de leche para examen bacteriológico de 10.814 cuartos con síntomas de mastitis. La infección fue demostrada en el 70% de estas pruebas (Informativo SHS no. 118). La frecuencia de infección está en gran medida en relación directa con los casos de mastitis subclínica. Teniendo en cuenta que las infecciones sobrevienen en tan alto grado tanto en mastitis subclínicas como clínicas es natural que la terapéutica química sea de gran importancia en la terapia de la mastitis.

En la enseñanza impartida en el Departamento de Obstetricia y Ginecología se da gran importancia a la terapia química en relación al tratamiento de mastitis. Esto no significa que se olviden otros aspectos importantes de la terapia mamaria. Es bastante común la creencia que el tratamiento de la mastitis se concentra alrededor del "microbio y la droga" y que otros aspectos importantes como por ejemplo, la influencia de los mecanismos de defensa propios de la glándula contra las infecciones no se estudian adecuadamente. Respecto a este último punto, es importante recalcar que de hecho son los mecanismos de defensa a las infecciones del propio animal los que determinan en gran medida que un tratamiento sea o no exitoso.

En la enseñanza del tratamiento de la mastitis bovina se hacen frecuentemente -- las siguientes preguntas:

---

\* Departamento de Obstetricia y Ginecología y Departamento de Farmacología, Universidad sueca de Ciencias Agrarias.

1. Qué vacas son las que deben ser tratadas y cuando se debe iniciar el tratamiento.
2. Cuál debe ser el objetivo del tratamiento.
3. Significado de la exploración clínica.
4. Significado del examen bacteriológico.
5. Elección del quimioterápico en relación a la sensibilidad del agente infeccioso.
6. Elección del preparado con relación a la distribución del quimioterápico en la glándula mamaria.
7. Dosis a usar.
8. Duración del tratamiento.
9. Seguimiento del resultado.

#### Qué vacas son las que deben ser tratadas y cuando se debe iniciar el tratamiento

Síntomas clínicos, grumos en la leche etc., indican graves reacciones inflamatorias en la ubre y una destrucción rápida del tejido secretor de leche. Ante una mastitis clínica, sea aguda o crónica, se debe -con escasas excepciones- iniciar el tratamiento lo más rápido posible. Las excepciones se hacen por ej. en los casos crónicos graves en donde por razones económicas conviene más dejar secar el cuarto afectado.

Ante las mastitis subclínicas se debe, en los casos en que se diagnostique, por razones económicas iniciar el tratamiento al terminar el período de lactación. Un ejemplo que motive el tratamiento de una mastitis subclínica durante la lactación es que el animal sea realmente valioso y esté en un estadio temprano de lactación o que la infección sea a un patógeno específico de la ubre y ésta aparezca en un rebaño con el resto de las vacas sanas.

#### Cuál debe ser el objetivo del tratamiento

El objetivo del tratamiento de la mastitis debe determinarse en relación entre otros a la producción individual de las vacas, y/o al valor genético del rebaño, el estadio lactacional, historia de infecciones mamarias, cambios en la ubre y el agente infeccioso actuante. El objetivo puede plantearse en obtener que la vaca vuelva a tener una ubre solo clínicamente sana de modo de que pueda producir leche normal durante un cierto período o bien lograr que el animal sea clínicamente sano con la ubre bacteriológicamente negativa de modo de conseguir una producción normal de leche durante más lactaciones. Como preámbulo se debe eliminar aquellos animales infectados con agentes específicos de mastitis bovina, por ejemplo *Streptococcus agalactiae*, para disminuir el riesgo de contagio.

Teniendo estos objetivos claros se pueden graduar los costos de los tratamientos; caros, para animales genéticamente valiosos y que se desean conservar en el rebaño y baratos para los otros que seguramente solo permanecerán un corto tiempo más en producción.

#### Significado de la exploración clínica

La exploración clínica cuidadosa es de gran importancia tanto en los casos de mastitis aguda como crónica. La ventaja de esta exploración es que su resultado puede por ej. influir en la elección del tratamiento, que puede ser local o general o bien la combinación de ambos y la duración del tratamiento.

La exploración clínica aumenta también las posibilidades de determinar un pronóstico más seguro. Se sabe por ej. que el pronóstico se torna sombrío en casos de cambios clínicos tales como induraciones, abscesos del tejido mamario. Con la aparición de cambios graves en la estructura de la ubre, el pronóstico es muy malo.

### Significado del examen bacteriológico

El cuadro clínico en relación a las mastitis clínicas agudas o crónicas no revela el diagnóstico etiológico. Por ello el examen bacteriológico de muestras de leche es imprescindible para por ejemplo determinar la identificación del agente causal y la correcta elección del quimioterápico, su dosis y la duración del tratamiento.

En nuestra clínica ambulante se toman muestras de leche para examen bacteriológico de todos los casos de mastitis clínica. El resultado preliminar se obtiene ya en la mañana (entre las 8 y 9 A.M.) del día siguiente a la obtención de la muestra, y el tratamiento ya iniciado puede en consecuencia eventualmente corregirse. Exámenes de resistencia a los antibióticos se hacen solamente en los casos en que se diagnostican infecciones menos comunes, ya que se conocen bastante bien los patrones de resistencia de los agentes infecciosos causantes de mastitis.

El diagnóstico de las mastitis subclínicas se hace comúnmente en relación a los exámenes periódicos a toda la dotación del tambo. El diagnóstico ocurre también en casos individuales durante el curso de exploraciones clínicas por otras razones, en casos de compra-venta y durante el secado de las vacas. La necesidad de llegar al diagnóstico etiológico es tan importante como en el caso de mastitis clínicas.

El conteo de células en las muestras de leche bovina posee gran importancia en el diagnóstico de mastitis subclínicas en animales que integran rebaños bajo un plan de control. Los animales con concentraciones altas de células durante 2-3 meses seguidos serán controlados con mayor atención así como también motivo del examen bacteriológico. De esta manera la mastitis subclínica irá controlándose paulatinamente en mucho mayor grado.

### Elección del quimioterápico en relación a la sensibilidad del agente infeccioso

El diagnóstico bacteriológico y el examen de resistencia deben ser los pilares de la quimioterapia. El desarrollo de métodos bacteriológicos simples y el conocimiento de la sensibilidad de las distintas especies bacterianas a los quimioterápicos han posibilitado una terapéutica adecuada para afecciones que eran difícilmente curables 5 a 10 años atrás.

En Suecia los agentes infecciosos que aparecen en relación a mastitis clínicas en bovinos son los siguientes: *Staphylococcus aureus* 17% de los casos, *Staphylococcus epidermidis* 9%, *Streptococcus agalactiae* 1%, *Streptococcus disgalactiae* 9%, *Streptococcus uberis* 5%, otros *Streptococci* 6%, bacterias coliformes 13%, *Pseudomonas aeruginosa* < 1%, *Corynebacterium pyogenes* 5% y otras bacterias 3% (Informativo - SHS No. 118). En cerca del 30% de los casos con mastitis clínica la infección no puede probarse bacteriológicamente.

Es sabido que cerca del 90% de las cepas de *Staphylococcus aureus* son sensibles a la Benzilpenicilina (MIC\* 0.03; MBC\*\* 0.06-0.1) así como el 100% de las cepas de *Streptococci* (MIC 0.01 - 0.03; MBC 0.03 - 0.1) (Ver Tabla 1). Los valores de MIC y MBC para la penicilinabenzatínica son además más bajos que otros quimioterápicos de uso corriente contra *Staphylococci* y *Streptococci*. Con esta experiencia y además conociendo que aproximadamente 80% de las inflamaciones de la ubre son tratables con penicilinabenzatínica, es natural que esta quimioterapia sea usada en gran escala en Suecia.

Las bacterias coliformes, en especial *Escherichia coli*, son resistentes a la penicilina pero el 80% de estas cepas son sensibles a la dihidroestreptomocina --- (8 µg/ml) y prácticamente 100% son sensibles a la mezcla trimetoprim + sulfadoxin (8 µg/ml). Estos quimioterápicos se han mostrado efectivos en la mayoría de los casos de mastitis clínicas a coliformes en la zona atendida por la Clínica Ambulante (Tidestrom y Wahlstrom, 1983).

\* MIC: Minimal inhibitory concentration (concentración mínima inhibitoria)

\*\* MBC: Minimal bactericidal concentration (concentración mínima bactericida)

El tratamiento combinado con penicilina benzatínica y dihidroestreptomocina cubre un amplio espectro antibacteriano y puede en la mayoría de los casos iniciarse antes del diagnóstico etiológico y del antibiograma. Solo en contadas excepciones se necesitan otros quimioterápicos que los anteriormente mencionados.

#### Elección del preparado con relación a la distribución del quimioterápico en la ubre

En relación a la enseñanza de Farmacología en la etapa preclínica de los cursos de la Facultad de Veterinaria en Suecia se discuten los principios del transporte y la distribución de los medicamentos en el parénquima mamario y la leche; el conocimiento que los estudiantes adquieren al respecto de la definición del quimioterápico ideal para el tratamiento de mastitis sería:

1. Bajo valor MIC para la mayoría de las bacterias patógenas de la ubre.
2. Alta absorción desde el lugar de inyección.
3. Desde el punto de vista químico, ser una base ligera o en caso de otro grado no ser sustancia ionizable en el suero.
4. Buena dilución en los lípidos.
5. Baja capacidad de ligazón a las proteínas.
6. Prolongado  $t_{1/2}$  para poder tener un aceptable intervalo de dosificación.
7. Que no se acumule en órganos de importancia en la alimentación humana (problema de residuos).

Naturalmente que varias de las exigencias descritas son solo posibles en un medicamento "ideal" ya que en la realidad entran en contradicción unas con otras, de todas maneras la discusión de estas propiedades farmacológicas conlleva a interesantes discusiones con los estudiantes.

En el tratamiento de la mastitis debe elegirse un preparado que dé la mejor distribución y la más alta concentración del medicamento en todo el sistema vascular de la ubre infectada así como también en la leche.

Muchos investigadores han demostrado como los quimioterápicos varían en su distribución y concentración activa en los tejidos afectados y sanos mediante el uso de preparados para uso local y general. El resultado de estas investigaciones ha demostrado entre otros que la distribución de los productos activos y su acción efectiva depende en alto grado de los cambios anatómo patológicos en relación con los procesos inflamatorios agudos y crónicos. También ha mostrado que los quimioterápicos son más efectivos en tratamientos generales sobre todo si los cambios clínicos en la ubre son graves. En tratamientos locales, por ej. a través de infusión intracisternal, el producto no se dispersa al tejido enfermo, a causa de los edemas, los coágulos, epitelio proliferados y necrosis que obstruye los conductos de la leche. El tratamiento local intracisternal es de indicación solo en los casos de mínima infección clínica y especialmente en los casos de mastitis subclínica, cuando los cambios patológicos en la ubre no son tan pronunciados. El uso de ambos tratamientos es complementario, y siempre debe tenerse en cuenta que el uso de tratamiento general posibilita también el drenaje varias veces al día de la ubre enferma.

#### Dosis a usar

Para poder dosificar correctamente un quimioterápico es absolutamente necesario conocer los valores MIC y MBC, es decir los valores que efectivamente inhiben o matan los agentes bacterianos causantes de la infección. También es necesario conocer a qué dosis e intervalos del tratamiento se debe operar para que la concentración de la droga se alcance y se mantenga a un nivel adecuado en el lugar de la infección. La tabla 1 muestra los valores MIC y MBC para la penicilina benzatínica y la dihidroestreptomocina para las bacterias patógenas de la ubre, más comunes en Suecia. Como se desprende de la Tabla 2, concentraciones de penicilina en el plasma sanguíneo y en las secreciones mamarias son efectivas cuando las bacterias causantes son inhibidas o muertas hasta 24 horas después de una inyección i.m. de 20.000 UI de penicilina procaina/kg de peso vivo. Por el contrario si solo se in-

yectan 10.000 UI/kg peso vivo, i.m. no se obtiene ese efecto.

Una desventaja con la penicilina procaína es que hay residuos de la misma que aparecen en la leche durante 5-6 días luego de terminado un tratamiento prolongado (3-5 días) si la dosis de 20.000 UI/kg fue usada. Esto puede obviarse en parte si se usa K-penicilina benzatínica. Exámenes en la Facultad de Veterinaria y en el Instituto Nacional de Veterinaria han mostrado que el MIC de la k-penicilina benzatínica para Estafilococci y Streptococci puede mantenerse en un nivel adecuado en suero y en leche si se usa k-penicilina benzatínica en dosis de 15.000 UI/kg, i.m., con 12 horas de intervalo. La leche estará libre de sustancias residuo dentro de los 3-4 días desde el último tratamiento incluso si el mismo duró unos 5 días.

Luego de la inyección i.m. de 25 mg/kg de dihidroestreptomomicina, se logran concentraciones altas que perfectamente equivalen al valor MIC para el 90% de las cepas de Estafilococcus aureus causante de infecciones (Tabla 3) y para el 80% de las infecciones a E. coli (MIC 80%  $\leq$  8 ug/ml). Venticuatro horas después de la inyección las concentraciones aparecen sin embargo debajo de estos valores. La dosis se debe repetir cada 24 hrs si uno desea mantener los niveles en sangre y leche alrededor de los valores MIC. Oficialmente se recomienda en la actualidad dosis de 25 mg/kg dos veces por día. Seguramente a causa de la disminución de la reacción inflamatoria, bajan las concentraciones de penicilina benzatínica y de dihidroestreptomomicina en la leche del cuarto inflamado cuando el tratamiento se repite con la misma dosis (ver Fig.1). Así las dosis recomendadas se hacen mínimas, no pudiéndose disminuirlas en ningún momento durante el tratamiento. En lo concerniente a otros medicamentos este mismo criterio general es válido hasta que un mayor conocimiento se obtenga en lo referente a dosificación y concentración de los medicamentos en la ubre inflamada; de este modo las dosificaciones que son indicadas en FASS VET (vademecum veterinario sueco) son en principio válidas. Sobrepasar esas dosis tiene el riesgo de acumular residuos de medicamentos que son excretados por la leche, por un período más largo que la cuarentena recomendada.

#### Duración del tratamiento

Para decidir el largo del tratamiento debe tomarse en cuenta entre otros, el objetivo del tratamiento, al agente infeccioso y los cambios clínicos en la ubre y el pezón. Si solo se aspira a resolver el cuadro clínico en las infecciones con *Streptococcus dysgalactiae* o *E. coli*, 1-2 días de tratamiento se requieren para conseguirlo, sobre todo si el tratamiento se inició oportunamente al comienzo de la infección. Por el contrario, se necesitan con seguridad más días, 3 a lo menos si la meta es la eliminación de las infecciones en la ubre. Cuando se trata de *Streptococcus uberis* o *Estafilococcus aureus* la eliminación toma generalmente hasta 5 días de tratamiento (Funke, 1979). Ante cambios clínicos de tipo crónico en la glándula mamaria incluyendo lesión del pezón, tomará aún más tiempo el período de tratamiento, de modo tal que el primer caso antes mencionado (*Streptococcus uberis* y *Estafilococcus aureus*), las infecciones encapsuladas y en el segundo caso, las lesiones del pezón lleguen a completa curación antes del término del tratamiento.

Debe también destacarse que tratamientos que son interrumpidos antes que la lesión del canal del pezón haya curado, deja la ubre abierta para reinfecciones por cuanto los mecanismos defensivos de la inflamación en la ubre ya han terminado y la concentración de células en la leche ha vuelto a un nivel normal. Como profilaxis contra estas reinfecciones, el baño del pezón se ha demostrado efectivo.

#### Seguimiento del resultado

Teniendo en cuenta que el grado de eliminación de las bacterias de la ubre es relativamente bajo (40-70%) con los tratamientos de rutina actualmente usados, se recomienda un control bacteriológico post tratamiento 7-14 días después de terminadas las aplicaciones de los medicamentos, en el mayor número de casos posibles. Sin estos controles la efectividad de los tratamientos aplicados no puede ser evaluada realmente.

## SUMMARY

CHEMOTPERAPEUTIC TREATMENT OF SUBCLINICAL AND CLINICAL - MASTITIS (ACUTE AND CHRONIC). The author gives answers to some questions about mastitis: which cows to treat, what objective with, clinical exploration, bacteriological -- examination, chemoterapic of choice and dosis, during of treatment and results.

## BIBLIOGRAFIA

- FRANKLIN, A., G. ASTROM och O. HOLMBERG. Effekt av penicillin G och dihydrostrep-  
tomycin pa juverpatogener. Kompendium, Allmant Veterinarmote 1982,  
161.
- FUNKE, H. Intramuskular behandling av kliniska mastiter. Sv. Veterinartidning, -  
1979, 31, 532.
- SAS-MEDELANDE - Djurhalsovard 1981-82, 1983, nr 118.
- TIDESTROM, C. och H. WAHLSTROM. Antibiotikabehandling av akuta colimastiter. Sv.  
Veterinartidn. 1983, 35, 577.

**Tabla 1:** MIC y MEC para penicilina-G y dihidroestreptomicina para *Estafilococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae* y *Streptococcus uberis* (ug/ml) Franklin y col. (1982).

Penicilina	<i>Staf. aureus</i>	<i>Estr. dysgal.</i>	<i>Estr. uberis</i>
MIC	0.02 (> 8)	0.01	0.03
M3C	0.06 - 0.1	0.03	0.06 - 0.1
<b>D+S</b>			
MIC	8-16	8-128	128
M3C	16-128	16-128	≥ 128

**Tabla 2:** Concentraciones promedio de penicilina-G en plasma sanguíneo como en leche normal y mastítica luego de la inyección intramuscular de penicilina-G-procaína, 20.000 y 10.000 UI/kg peso vivo (ug/ml) (PC = mayor concentración, SD: desvío estandar) Franklin y col. (1982).

	20.000 UI <sup>b</sup>				10.000 UI <sup>c</sup>			
	PC	S.D.	24 hrs	S.D.	PC	S.D.	24 hrs	S.D.
Leche mast.	0.43(10) <sup>a</sup>	0.15	0.17	0.07	0.3(8)	0.12	0.07	0.04
Leche norm.	0.18	0.10	0.06	0.04	0.08	0.11	<0.03	
Plasma	1.35	0.27	0.36	0.03	1.14(3)	0.58	0.06	0.08

<sup>a</sup> las cifras entre parentesis indican el valor medio de tiempo luego de la inyección

<sup>b</sup> numero de vacas: 3      <sup>c</sup> numero de vacas: 5

**Tabla 3:** Concentraciones promedio de dihidroestreptomicina en plasma sanguíneo como en leche normal y mastítica luego de la inyección intramuscular de penicilina-G-procaína, 20.000 UI combinadas con dihidroestreptomicina (sulfo), 25 mg/kg (ug/ml) (PC = concentración mayor S.D.: desvío estandar).

	PC	S.D.	24 hrs	S.D.
Leche mast.	4.3(4)	6.42	3.48	1.52
Leche norm.	1.0	1.57	0.34	0.39
Plasma	20.8(1.5)	29.8	2.17	2.72

Numero de vacas:

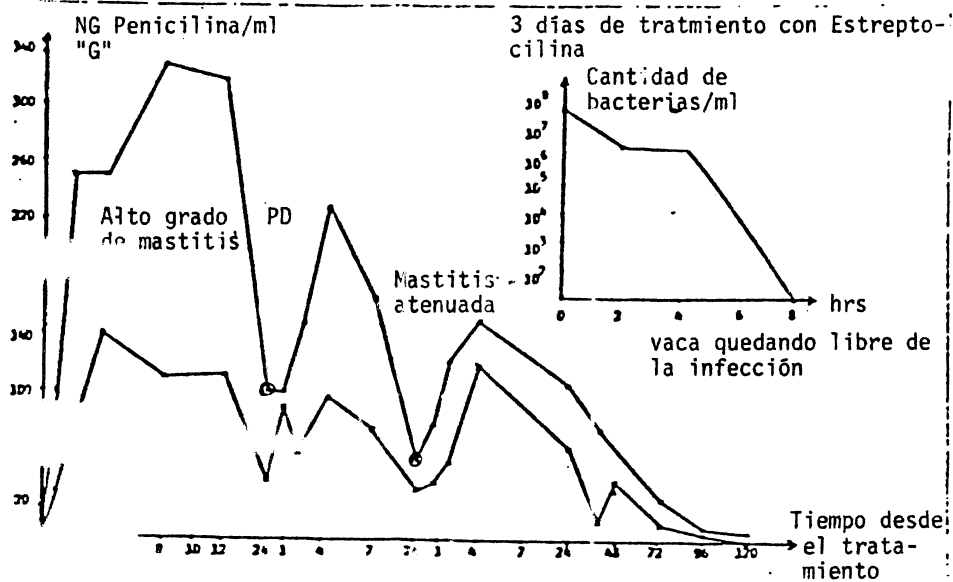


Fig. 1: Velocidad de muerte bacteriana de una cepa de *Streptococcus uberis* y distribución de penicilina-G en leche de cuartos infectados (PD) como en leche normal (AI + PI) luego de 3 inyecciones intramusculares de estreptocilina (NOVO) con 24 horas de intervalo (20.000 UI procain-penicilina G y 25 mg de dihidroestreptomicina por kg) Franklin y col. (1982). (PD = cuarto posterior derecho, AI = anterior izquierda, PI = anterior izquierdo etc).

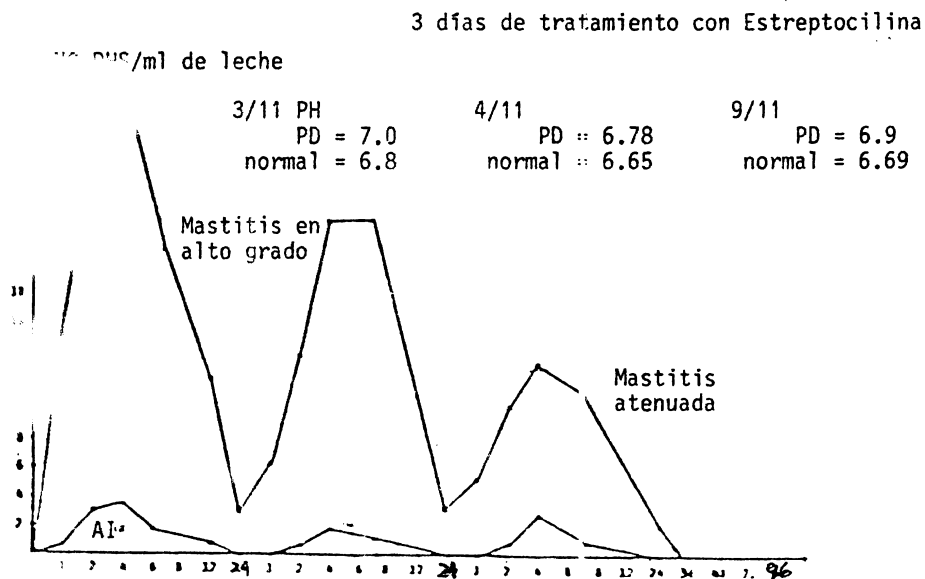


Fig 2: La distribución simultanea de la dihidroestreptomicina (DHS) y los cambios en pH en la leche del cuarto infectado (PD) y sanos (AI + PI) ilustrados en la Figura 1. Franklin y col. (1982).